

Santiago, Junio de 2009

Estimado Director  
Hematologia.org

El siguiente artículo tiene por objeto contribuir con información que puede ser de utilidad para la Sociedad Chilena de Hematología y los lectores de su sitio web.

## **BIOMEDICAMENTOS EN ONCO-HEMATOLOGÍA**

Los medicamentos biotecnológicos, y en particular, los anticuerpos monoclonales (AM), representan uno de los avances más trascendentes en la terapia de las enfermedades onco-hematológicas, debido a que poseen un mayor espectro de acción y una mejor potencia antineoplásica. Estos preparados reconocen y se unen selectivamente a los receptores de las células malignas, lo que permite atraer hacia éstas los mecanismos de citotoxicidad de tipo autoinmune, que las destruyen y/o ejercen un efecto apoptótico directo. Adicionalmente, también pueden inhibir la angiogénesis del tumor, bloqueando el factor de crecimiento endotelial vascular humano, de tal forma que su acción antineoplásica se extiende a distintos tipos de cánceres. Es por ello que el espectro y la potencia antineoplásica de los AM es mayor que los de la quimioterapia citotóxica, con la ventaja adicional que carecen de los característicos efectos secundarios de los antineoplásicos convencionales.

### **El Proceso es el Producto**

Los medicamentos biotecnológicos son proteínas estructuralmente complejas, que son fácilmente modificables durante las múltiples etapas de su proceso de elaboración. Ésta comienza insertando (clonando) el ADN complementario que codifica dichas proteínas en el núcleo de las células monoclonales —bacterianas o de mamífero— provenientes de un banco de células. Posteriormente, se sigue con un período de fermentación en grandes estanques, en el cual las células se multiplican y generan la proteína recombinante buscada; esta fase es intervenida repetidamente para una óptima producción. Seguidamente, la proteína es aislada mediante extensos procesos de purificación, y se la somete a modificaciones estructurales —como por ejemplo, glicosilaciones—, con el fin de insertar o quitar diferentes grupos químicos, en función de la actividad buscada. Luego, la proteína es ultrapurificada de isoformas inactivas y de subproductos en columnas cromatográficas, para posteriormente ser caracterizada, estabilizada y dispuesta en una formulación hidrosoluble adecuada para su administración. Luego de un extenso trabajo, la proteína se la somete a numerosos procesos de control de calidad, estudios preclínicos y estudios clínicos, necesarios para su registro frente a la autoridad sanitaria.

De esta forma, el proceso de elaboración, en sus múltiples etapas, tiene una importancia fundamental en la variedad y en la actividad que se obtiene del producto biotecnológico, y debe repetirse idénticamente para producir la misma sustancia. Es por ello que internacionalmente se reconoce que, en la manufactura de productos biotecnológicos, *el proceso es el producto*.

### **Desafío para los Biosimilares**

Se denominan Biosimilares a los productos biotecnológicos que aparecen en forma posterior al medicamento original, y que son elaborados por laboratorios distintos la empresa innovadora.

Si no se dispone del método detallado de manufactura del producto original, resulta imposible que un laboratorio que desarrolle un medicamento biosimilar pueda repetir exactamente la multiplicidad de etapas y controles realizados con aquél y de esta forma, obtener un producto idéntico al original, es decir, un genérico biológico (1, 2). Algunos estudios confirman lo anterior; por ejemplo, H. Schellekens y cols., reportaron diferencias de composición entre eritropoyetinas biosimilares luego de someterlas a estudios analíticos. Por otro lado Eritropoyetinas alfa biosimilares elaboradas en Asia, India y Sud-América exhibieron diferencias entre ellas y con la epo alfa original respecto de su contenido de isoformas de eritropoyetina alfa (3). Estos datos confirman que los ingredientes activos en un producto biosimilar no son idénticos al de un medicamento original.

Debido a la complejidad estructural y a la influencia que ejerce el proceso de elaboración de un medicamento biotecnológico, existe consenso en la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), en que los productos biosimilares no son *equivalentes genéricos del producto innovador* sólo por el hecho de declararlo. En efecto, como las propiedades de los agentes biológicos dependen del proceso de manufactura, pueden existir diferencias en los procesos de elaboración entre un medicamento biotecnológico original y un producto biosimilar, como por ejemplo: el tipo de célula monoclonal utilizada; el tipo de vector usado para clonar el ADN; las diferentes maquinarias y metodologías de fermentación, que no son necesariamente similares; la introducción de modificaciones químicas deseadas; las diferencias en los métodos de purificación, el test de actividad y los controles de calidad, entre otros aspectos. Al respecto, resulta conveniente recordar que cuando se utilizan sistemas celulares para la manufactura de proteínas, regularmente se producen una variedad de isoformas del producto final; adicionalmente, también se pueden producir alteraciones en la estructura tridimensional de la proteína y el grado de glicosilación, entre otros aspectos no menores. Todos estos cambios pueden afectar seriamente la actividad terapéutica y el potencial de efectos adversos del medicamento. Es por ello que el proceso de manufactura es un aspecto crítico para mantener las propiedades biofarmacéuticas de estas proteínas. Un ejemplo de ello son los reportes de variabilidad en la composición y la bioactividad de Eritropoyetinas biosimilares elaboradas fuera de Estados Unidos y Europa (4, 5).

Relacionado con su eficacia, los medicamentos biotecnológicos originales pueden provocar diversos efectos adversos, algunos muy severos que están relacionados con la infusión, y efectos inmunogénicos a mediano o largo plazo debido al desarrollo de anticuerpos que pueden anular su eficacia clínica (5) o provocar reacciones inmunoalérgicas severas (4). Es por ello que los productos biotecnológicos originales son ampliamente evaluados, mediante estudios preclínicos y clínicos, y son objeto de farmacovigilancia de post-venta.

A modo de ejemplo, y con el fin de evaluar Eritropoyetinas y factores de crecimiento biosimilares para la aprobación de su registro en Europa, la EMA instituyó en el año 2005 un reglamento, del cual se resumen algunos aspectos, que indica los requisitos que deben cumplir esos productos biosimilares (6, 7):

- a) Estudios preclínicos y toxicológicos del biosimilar.
- b) Estudios doble ciego farmacocinéticos y farmacodinámicos, dosis únicas s.c. e i.v. en voluntarios sanos v/s el producto de referencia.
- c) Estudios clínicos doble ciego de eficacia de 2 brazos v/s el producto de referencia u original, o de 3 brazos v/s el producto referencia + placebo; explorando vía s.c. e i.v. en eritropoyetinas.
- d) Estudios de extrapolación, si corresponde de equivalencia de eficacia en neutropenia inducida por quimioterapia en caso de G-CSF biosimilar o de aumento de la Hb por eritropoyetina biosimilar v/s el producto original.
- e) Seguridad, evaluación de los eventos adversos e inmunogenicidad con 6 meses a un año de seguimiento.

f) Farmacovigilancia.

En conformidad con este reglamento, la EMEA aprobó recientemente una nueva Eritropoyetina alfa biosimilar y una nueva hormona de crecimiento (Omnitrope), las cuales son proteínas con no más de 175 aminoácidos y que no tienen la complejidad de los anticuerpos monoclonales, de mayor peso molecular y complejidad. Adicionalmente, y hasta el momento, ni la FDA ni la EMEA han aprobado AM antineoplásicos biosimilares.

En Chile, la autoridad de salud regulatoria se encuentra estudiando un reglamento que vele por la eficacia clínica y la seguridad de los biosimilares nuevos. En este sentido, resulta muy conveniente que se exijan los mismos requisitos que la EMEA, con el fin de asegurar y proteger la salud de la población chilena.

**DR. PATRICIO HUENCHUÑIR GÓMEZ**  
**Departamento de Farmacia**  
**Facultad de Química**  
**Pontificia Universidad Católica de Chile**

**Referencias**

1. H. Mellstedt, D. Niederwieser, H. Ludwig: "*Review The Challenge of Biosimilars*". Annals of Oncology Advance. Access Sept 14, 2007
2. A. Wiecek, A Mikhail. "*Euroepan regulatory guidelines for biosimilars*". Nephrol Dial Transplant 21 (Suppl 5): v17-v20; 2006
3. H. Schellekens. "*Follow-on biologics: challenges of the next generation*". Nephrol Dial Transplant 20 (Suppl 4): iv31-iv36; 2005
4. H. Schellekens. "Recombinant human erythropoietins, biosimilars and immunogenicity". J Nephrol 21:497-502, 2008.
4. Charles L Bennet et al. "*Pure Red-Cell Aplasia and Epoetin Therapy*". New England Journal of Medicine 351 (14): 1403-1408; 2004.
5. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guidelines on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived- protein as active substances: non clinical and clinical issues. EMEA/CHMP/42832/2005.
6. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on similar biological medicinal products. CHMP/437/04 2006